

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

驚愕病の疫学、臨床的特徴、
診断および治療指針に関する研究

平成 29 年度～平成 30 年度 総合研究報告書
研究代表者 竹谷 健

令和元（2019）年 5 月

目 次

I. 総合研究報告	
驚愕病の疫学、臨床的特徴、診断および治療指針に関する研究	----- 1
竹谷 健	
(資料) 資料1：文献リスト	
資料2：診断基準	
資料3：学会承認	
資料4：疫学調査・疫学調査（二次調査）	
資料5：患者アンケート調査	
資料6：標準操作手順書（遺伝学的検査）	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 38

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
総合研究報告書

驚愕病の疫学、臨床的特徴、診断および治療指針に関する研究
研究代表者 竹谷 健 島根大学医学部小児科・教授

研究要旨

驚愕病は、生直後から過剰な驚愕反応を示す常染色体優性/劣性の遺伝性疾患である。グリシン作動性神経伝達系に関与する遺伝子異常により発症する。年齢とともに症状が落ち着く場合もあるが、症状が持続したり再燃したりすることも少なくない。疾患の認知度が低く鑑別診断が多いため、てんかんや不安神経症などと誤診されることが多いため、不必要な検査や治療が行われていることが多い。また、適切な治療および指導を行わなければ、過度な驚愕反応による呼吸停止や転倒などにより致命的な経過をとることもある。これまで、日本・海外を含めて症例報告は少なく、非常に希少な疾患であるため、疾患の頻度や、詳細な臨床像、有効な治療法、管理については不明な点が多い。

この2年間で、以下の内容を行った。1) 全国医療機関にアンケート調査を行い日本における本疾患の疫学調査を行い、学会および論文発表を通じて、医療関係者等に対する本疾患の啓発と認知度の向上に努めた。2) グリシン作動性神経伝達系の遺伝子解析を行い、6例の遺伝子変異を同定した。また、医療法改定に伴い、病院検査部での遺伝子検査体制の整備、標準手順書を含めて、検査の精度を確保するための基盤整備を行った。3) 患者アンケートを行い、新たな知見に加えて、治療が十分ではないこと、患者さん向けだけでなく教育・就労に対して驚愕病の啓発を行うツールを作成する必要があることが明らかとなった。4) これまでの文献と今回の疫学調査を踏まえて、診断基準を作成して、関連学会のパブリックコメントを求めて、診断基準の学会承認を得た。5) 疾患レジストリに関して、継続的かつ個人情報保護法などの法律に準拠した疾患レジストリを再構築するために、新規に難病プラットフォームが作成した疾患レジストリシステム（難病 e-Catch）を用いることとした。

今後、さらなる疾患の啓発、新規レジストリの構築、より正確な診断基準の改定、患者さんとその家族だけでなく、保育・教育・就労への支援の実装を行うことで、医療従事者が本疾患を認知し、迅速かつ正確に診断し、適切な治療および指導を行うことによって、患者さんが利益を享受できるように貢献したい。

研究分担者	所属機関・職名
美根 潤	島根大学医学部小児科学・特別協力 研究員
山口修平	島根大学医学部内科学講座 内科学第三・教授
堀口 淳	島根大学医学部精神医学・特任教授
宮岡 剛	島根大学医学部精神医学・准教授

A. 研究目的

驚愕病（Hyperekplexia）は、新生児期より筋硬直を認め、音などの刺激により過剰な驚愕反応を示す疾患である。血液検査・画像検査・生理検査で特異的な異常を認めないため、てんかんやミオパチーなどと診断される。年齢とともに筋硬直は消失するが驚愕反応は持続するため、成人期では不安障害やヒステリーと診断される場合もある。さらに、過度な驚愕反応による呼吸停止や転倒などにより致命的な経過をとることもある。

病因はグリシン作動性神経伝達系の異常による抑制性神経伝達障害であるため、この神経伝達系に関与する遺伝子解析（*GLRA1*, *SLC6A5*, *GLRB*）より確定診断することができる。多くは常染色体優性遺伝形式（常染色体劣性遺伝形式も存在する）をとるため、多くの患者が存在することが予想される。しかし、疾患の認知度が低く、確定診断が遺伝子診断によるため、疾患の報告が極めて少ない。そのため、患者数、詳細な臨床像、有効な治療法、原因遺伝子異常と臨床像の関連については明らかではない。

本研究の目的は、①医療従事者に本疾患の認知度を高めること、②迅速かつ正確な診断システムを確立すること、③治療および生活指導の質的向上、および④患者のQOLおよび予後の改善である。さらに本研究の成果は、患者にとって不必要な検査や治療を受けることがなくなり、診断の遅れにともなうアクシデントを減らし、発症予防による医療費や社会福祉費の低減にも貢献すること

になる。

B. 研究方法

1. 疫学調査

全国の小児科、神経内科、精神科の 1394 医療機関施設へパンフレット配布とともに症例の有無の疫学調査を行った。症例の経験のあった施設を対象に、詳細な臨床像を二次調査した。調査内容は、家族歴、診断年齢、周産期歴、症状、その症状の発症年齢および消失時期、驚愕反応による外傷の既往およびその回数と転帰、検査所見、他覚所見、画像所見、生理学的所見、診断に至るまでの鑑別した疾患、治療およびその治療効果、リハビリテーション、遺伝子カウンセリングの有無、予後、現在の問題点である。

2. 遺伝子検査

対象は、症状などから驚愕病が疑われた患者とその家族 20 人。患者およびその家族から遺伝子検査の同意を得た後、末梢血から DNA を抽出し、PCR 法およびサンガー法による直接塩基配列決定法で行った。検討した遺伝子はグリシン作動性神経伝達に関与する遺伝子である、*GLRA1* 遺伝子、*GLRB* 遺伝子、*SLC6A5* 遺伝子、*SLC6A9* 遺伝子、*SLC32A1* 遺伝子の 5 つである。また、医療法改定に伴い、検査の精度を担保するための基盤整備を行った。

3. 患者アンケート調査

驚愕病と診断した患者さんが通院する医療機関にアンケート調査を依頼して、その医療機関に患者さんが受診した時に、アンケート調査の説明をして頂き、同意を得た患者さんあるいはご家族から回答を得る方法をとった。

4. 診断基準の策定

我々が行った疫学調査および国内外の文献から驚愕病の概要を作成して、診断基準（案）を作成し、関連学会のパブリックコメントを行った後、学会承認を得る方法を取った。

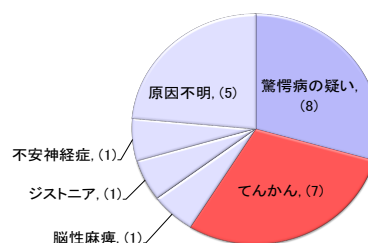
5. 疾患レジストリの構築

これまで、我々が研究班で行っていた疾患レジストリの方法、内容をもとに、個人情報保護法の問題をクリアして、かつwebシステムによる疾患レジストリを行うことが可能な難病プラットフォームへの移行を検討するために、難病

プラットフォームと個別相談を行った。

C. 研究結果

1. 疫学調査



今回の疫学調査では小児 17 例、成人 6 例の合計 23 例の患者について遺伝子検査を含めた詳細な臨床像を検討できた。これらの一部は我々が日本での驚愕病の臨床像の特徴をまとめた患者 (Mine J, et al. Dev Med Child Neurol, 2015) も含まれている。10 例 (43%) で家族内発症が認められた。すべての症例は、生直後に筋硬直および過度の驚愕反応が出現していた。確定診断された年齢は、中央値は 1 歳であるが、8 例 (35%) は学童期から成人期であった。てんかんと診断されていた症例は、23 例中 7 例 (30%) であった。臍ヘルニアは 12 例、新生児期の無呼吸は 4 例で認めた。

合併症	例数(%)
腹部ヘルニア	12 (52%)
新生児期無呼吸	4 (17%)
発達遅滞、学習障害	4 (17%)
先天性股関節脱臼	2 (9%)
麻痺性イレウス	2 (9%)
内反足	1 (4%)
アルコール依存(成人)	1 (4%)
不安神経症 (成人)	1 (4%)

2. 遺伝子検査

20 人の患者の遺伝子検査を行った。遺伝子異常が認められたのは 6 例であった。いずれも、*GLRA1* 遺伝子に関してヘテロ接合変異が同定された。内訳は、c.896 G>A (p.R 299 Q) が 5 例、c.23G>C(p.Arg8Pro) が 1 例に認められた。残りの 14 人は *GLRA1* 遺伝子、*GLRB* 遺伝子、*SLC6A5* 遺伝子、*SLC6A9* 遺伝子、*SLC32A1* 遺伝子に変異はなかった。

また、医療法改定に伴い、病院検査室での遺伝子検査の整備を行っただけでなく、精度の確保に係る責任者の設置、標準手順書、台帳および日誌の

作成、内部精度管理を行った。

3. 患者アンケート調査

アンケート調査の回収率は43人中11人(26%)であった。

- 1) 家系内でも症状の出現時期や程度が異なっていた。また、家族歴から驚愕病と確定診断できる場合でも、全く無症状で過ごしているヒトの存在が明らかとなった。
- 2) 驚愕病と診断されるまで、神経筋疾患や精神疾患と間違っ て診断されたり、病気ではなくびっくりしやすい体質として捉えられている患者さんが存在していた。
- 3) 驚愕反応および驚愕反応後の筋硬直は全例で認められた。驚愕反応の契機として、音が全例でみられ、光や風などが原因となることがあった。特徴的な点として、乳幼児期に、食事や歯ブラシなどの口腔内の刺激により口を閉じてしまう反応がみられた。また、無呼吸や転倒などの合併症が多く、特に、この疾患は転倒時に手が出ないため、顔面外傷や頭部外傷が出現することも多く、中には骨折や脳出血を起こした患者さんもみられた。
- 4) 既往歴として、臍ヘルニアや股関節脱臼以外に、不安障害、適応障害、自閉症スペクトラムなど、精神発達に関する疾患も少なくないことが明らかとなった。
- 5) 治療に関して、全例が診断後に治療を継続しているが、ほとんどの患者さんが症状が残存していた。

自由記載からは、医療従事者だけでなく職場、教育現場でも驚愕病を理解してもらえないことへの不利益が多いことが明らかとなった。

4. 診断基準の策定

我々が国内外の文献と疫学調査から、驚愕病の概要および診断基準(案)を作成した後、日本小児科学会および日本新生児成育医学会に申請して、文言の修正および軽微な修正のみで、2学会の承認を得て、下記の通りに診断基準を確定した。

1. 概念、定義

驚愕病(Hyperekplexia)は、グリシン作動性神経伝達に関与する遺伝子異常により、抑制性シナプス機能が障害されることによって発症するまれな疾患である。新生児期から、刺激による過度な驚愕反応と全身の筋硬直が起こる。筋硬直は乳幼児期に消失するが、驚愕反応は大人になっても持続するケースが多い。無呼吸発作、発達遅滞、てんかん、腹部ヘルニアなどを合併することがある。血液検査、頭部

画像検査等の一般検査では特異的な異常を認めず、精神神経疾患および筋疾患などの鑑別には遺伝子検査が有用である。症状の改善には、クロナゼパムが有効である。

2. 病因

驚愕病の原因遺伝子として、抑制性グリシン受容体(glycine receptor, GlyR) chloride channelの $\alpha 1$ サブユニットをコードする *GLRA1*、GlyR β サブユニットをコードする *GLRB*、presynaptic sodium- and chloride-dependent transporter type-2 (GlyT2) をコードする *SLC6A5* が同定された。これまで発見された3つの原因遺伝子がそれぞれコードする蛋白はすべて、抑制性シナプスであるグリシン作動性神経伝達に関わっている。グリシン作動性シナプスは脊髄と脳幹に多く存在しており、それらの機能が障害されると運動ニューロンの興奮性が高まる。したがって、刺激に対する過度の興奮を抑えるのに必要な抑制性神経伝達経路が働かないために、驚愕反応および筋硬直が出現すると考えられている。これらの遺伝子を改変したモデル動物でも同様の症状がみられる。後方視的な解析では、*GLRA1* 遺伝子、*SLC6A5* 遺伝子、*GLRB* 遺伝子の異常の順に、頻度が多い。*GLRA1* および *GLRB* 遺伝子異常はともに優性遺伝形式と劣性遺伝形式が認められるが、どちらも後者を有する患者が多い。*SLC6A5* 遺伝子異常は劣性遺伝形式のみである。

3. 診断と鑑別診断

1) 診断

驚愕病は、①新生児期の軽度から中等度の持続性全身性の筋硬直、②刺激に対する過度の驚愕反応、③驚愕反応の直後に起こる一時的な筋硬直、を認める。全身の筋硬直と音や接触などの予期せぬ刺激に対する過度な驚愕反応は出生直後より出現するが、母親が妊娠後期に胎児の驚愕反応に気付くことがある。筋硬直は乳幼児期に消失するのに対して、驚愕反応はその程度は個人差があるが生涯を通じて持続することが多い。成人期以降、過度の情緒的緊張や神経過敏となり、不安神経症などの精神科的疾患に間違えられることがある。合併症として、無呼吸発作、腹部ヘルニア(臍ヘルニア、鼠径ヘルニア)、股関節脱臼運動発達遅滞、言語獲得の遅れ、てんかん、学習障害、傷害を伴う転倒などが報告されている。

腱反射亢進などの錐体路症状は認めないが、Nose tapping test (head-retraction reflex, HRR) が診断に有用で、鼻尖部もしくは人中を指で軽く叩くと頭を後屈させ、四肢や首の屈筋のれん縮が起こる。一般的に、血液検査、尿検査、頭部CTおよびMRI、脳波、神経伝導速度を含めた電気生理学検査で特異的所見を認めない。

最近、遺伝子型と表現型の関連が明らかとなり、劣性変異を有する場合、てんかん、学習障害、発達遅滞を伴うことが多い。また、*SLC6A5* 遺伝子

変異は、乳児期の無呼吸発作と発達遅滞が、*GLRB* 遺伝子変異は、言語獲得の遅れ、発達遅滞、眼球運動障害が多く認められる。さらに、*GLRA1* 変異体の機能と表現型の関連も報告されており、グリシン電流の低下を来たす *GLRA1* 遺伝子変異は症状が軽く、*GlyR* の細胞表面への発現低下をもたらす *GLRA1* 遺伝子変異は重症であることが多い。

4. 治療と予後

1) 治療

ベンゾジアゼピン系薬剤である、クロナゼパム (clonazepam, CZP) (0.03~0.2 mg/kg/day) が有効であることが多い。CZP が抑制性シナプスである gamma aminobutyric acid (GABA) type-A 受容体に作用して、抑制性神経伝達を促進することにより、驚愕反応や筋硬直が改善すると言われている。なお、CZP の容量依存性副作用である過度の鎮静に注意する必要がある。なお、無呼吸発作の時、頭と足を体幹に向けて屈曲する (Vigevano 法) ことで症状が改善する。

2) 予後

突然死の報告もあるが、一般的に生命予後には影響しない。しかし、驚愕反応に引き続いて起こる重篤な合併症 (頭部外傷、骨折など) の危険がある。知能は正常と言われていたが、最近の研究で知的障害や発達遅滞を伴う場合があることがわかってきたため、注意が必要である。

< 驚愕病の診断基準 (案) >

Definite および Probable を驚愕病と診断する。

I. 主症状

- 1) 驚愕反応
- 2) 驚愕反応の直後に起こる一時的な筋硬直
- 3) 新生児期から幼児期にみられる筋緊張亢進

II. 副症状

- 1) 新生児期の無呼吸発作
- 2) 腹部ヘルニア (鼠径ヘルニア、臍ヘルニア)
- 3) 股関節開排制限
- 4) てんかん
- 5) 学習障害、発達遅滞

III. Nose tapping test 陽性

IV. 遺伝学的検査

以下の遺伝子変異のいずれかを認める。

- 1) *GLRA1*
- 2) *GLRB*
- 3) *SLC6A5*

< 診断のカテゴリー >

Definite: I の主症状のうち 1 項目以上を認め、かつ

2) 鑑別診断

生理的な振戦やミオクローヌスから、驚愕反射てんかん等鑑別疾患が多い。驚愕病の確定診断には遺伝子解析が有用である。

IV の遺伝学的検査のうちいずれか 1 項目を満たす場合。

Probable: I の主症状の項目すべてを認め、かつ II の副症状のうち 1 項目以上を認め、かつ Nose tapping test 陽性の場合

* 成人期における留意事項

- I. 主症状
筋緊張は既往で構わない
- II. 副症状
小児期基準にアルコール依存症を加える。
- III. Nose tapping test 陽性
成人期においても多くは残存するが消失する例もある。

5. 疾患レジストリの構築

2018 年 11 月 27 日火曜日に、個別相談を行った結果、難病プラットフォームの支援を受けて新規に驚愕病の疾患レジストリを構築する方向で進めることとなった。しかし、患者あるいは医師から登録するかは、今後の検討課題となった。また、難病プラットフォームの疾患レジストリシステムの維持費の捻出が中長期的な課題となった。

D. 考察

1. 疫学調査

全国調査の結果からは、約半数で臨床症状のみで診断されていた。我々のこれまでの臨床像の解析 (Mine J, et al. Dev Med Child Neurol, 2015) からは臨床症状のみでは誤診される可能性が高く、疾患の啓発および確定診断のための遺伝子検査の重要性が示唆された。また、常染色体優性遺伝形式を有する症例もあるため、今回の疫学調査で把握できた症例数以上のが存在することが予想される。したがって、疾患の啓発方法について再検討する必要があると思われる。

今回驚愕病と診断されている症例は、新生児期より発症する全身の硬直および刺激に対する驚愕反応を有する乳幼児に対して、Nose tapping test および遺伝子検査が有用であった。しかし、他の疾患として診断された場合、驚愕病として診断されるまでの期間が長い傾向にあるため、新生児期から乳児期までの早期に驚愕病として診断される

ように、産科医、新生児科医および小児科医への重点的な啓発が必要であると思われた。

成人例6例の臨床像の解析から驚愕病の診断には、多くの例が子どもの診断を契機に確定されており、成人期における診断の困難さが伺えた。すなわち、小児期に診断されなければ、驚愕反応を他の病気として診断され続けるケースや、体質・性格として病気として扱われていないケースも存在することが予想される。また、患者本人も驚愕反応を病気として考えていないケースもある可能性が高いため、成人期まで診断されていない場合、驚愕反応に加えて、家族歴やアルコール依存度が高い(アルコールがグリシン受容体のアロステリック部位に結合して、症状を緩和する可能性あり)ことから本疾患を鑑別する必要があると思われた。

2. 遺伝子検査

遺伝子変異を認めた6例中5例は、症状と経過および既存の病的変異(c.896 G>A (p.R 299 Q))を認めたことから、確定診断することができた。この変異は日本だけでなく世界で共通する変異であることから、人類の共通の祖先に変異が入った創始者効果(founder effect)である可能性が示唆された。1例は新規の変異でかつ症状の把握が十分にできなかったため、病的変異と同定することができなかった。驚愕病は遺伝子検査が必須項目であるため、今後、新規の変異に対する機能解析を行う体制の整備が必要であると思われた。なお、医療法改定に伴い、検査の精度を確保が求められるようになった。検査の精度を担保する取り組みを1年間で完成させることができたため、我々の遺伝子検査を正確に診療に使用して頂ける体制を整備できた。しかし、外部精度管理の方法について、まだ十分ではない点も見受けられるため、さらに精度を担保する取り組みを続けていく必要がある。

3. 患者アンケート

今回のアンケート調査で、回答数は多くはなかったが、これまで、国外からの報告や我々の日本での臨床像の解析(Mine J, et al. Dev Med Child Neurol, 2015)からではわからなかった新たな知見が明らかとなった。特に、常染色体優勢遺伝形式

をとる場合、浸透率が100%でないこと、医療従事者が疾患としてではなく「体質」や「性格」として判断することが少なくないこと、幼児期の臨床的特徴として、口を閉じてしまう反応がみられること、医師と患者さんで症状の改善度の判断の閾値が異なること(患者さんの治療の満足度が低いこと)、職場や教育現場で疾患を理解してもらえないことへの不安があることが明らかとなった。これらのことから、再度、診断基準を見直すこと、この疾患の症状が患者さんのADLやQOLに直結することが多いため患者さんの意見を十分に反映した治療や管理を行うこと、教育や就労に対してこの疾患を理解してもらうツールを作成することが重要であると思われた。

4. 診断基準の策定

新生児期から、刺激による過度な驚愕反応と全身の筋硬直、およびNose tapping test陽性は全例に認める。しかし、乳幼児期以降は筋硬直は消失するため、驚愕反応が唯一の症状となる。驚愕反応をきたす鑑別診断が非常に多いこと、この疾患では血液検査、画像検査、生理学的検査の特異的な異常を認めないことから、他の疾患との鑑別が困難になるため、遺伝子検査が確定診断として重要であると思われた。しかし、この疾患の認知度が低いため驚愕反応を認める場合、この疾患を疑い遺伝子検査を行うことを念頭におく医療従事者が少ない可能性が示唆された。また、成人期になると不安神経症やアルコール依存症(アルコールは驚愕反応を和らげる効果がある)などの精神科的疾患に間違われることもあるため、成人期まで診断が確定していないことも想定される。したがって、さらなる啓発活動を行う必要があると思われた。また、新生児期から高齢者まで症状が断続的に出現することから、今後、さらに調査を進めて、より正確な診断基準を作成する必要があると思われた。

5. 疾患レジストリの構築

難病プラットフォームの疾患レジストリシステム(難病 e-Catch)は個人情報保護法の問題点をクリアしてかつ登録する医師あるいは患者が記入しやすいwebシステムを採用しているため、驚愕病を含めた希少難病の臨床像の把握だけでなく、

原因の究明や治療法の確立にとっても非常に有用であると思われた。しかし、難病班が永続的に続かないため、経年的な費用(システム構築以外に、維持費として年間 200 万円弱)がかかるため、どのように予算を捻出するかを明らかにする必要がある。すべての難病班が継続して存在しない可能性があることから関連学会が費用負担を行うことも考えられるが、7,000 以上の希少難病が存在することから、国レベルでの継続的な支援が不可欠であると思われた。

E. 結論

今後、さらなる疾患の啓発、新規レジストリの構築、より正確な診断基準の改定、患者さんとその家族だけでなく、保育・教育・就労への支援の実装を行うことで、医療従事者が本疾患を認知し、迅速かつ正確に診断し、適切な治療および指導を行うことによって、患者さんが利益を享受できるように貢献したい。

F. 健康危険情報

本研究を実施するにあたり、当該観点からは特に問題となることはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- * Saini AG, Taketani T, Sahu JK, Singhi P. Startles, Stiffness, and SLC6A5: Do You Know the Condition? *Pediatr Neurol.* 2018 Apr;81:49-50.

2. 学会発表

(国内)

- * 日野慶子、後藤智英、玉井眞一郎、寺澤佑哉、櫻井薫、福島康浩、山口順嗣、鷺坂省吾、竹谷健、森野道晴、山本直樹. 驚愕てんかんとして加療された驚愕症の症例. 第 51 回日本てんかん学会、京都、2017 年 11 月 3-5 日
- * 美根潤、松村美咲、東本和紀、堀口淳、山口修平、竹谷健. 驚愕病における全国調査(第一報)-遺伝子検査の重要性-. 第 51 回日本てんかん学会、京都、2017 年 11 月 3-5 日
- * 林田麻衣子、小池昌弘、三木啓之、長濱道治、橋岡禎征、和氣玲、宮岡剛、木村正彦、竹谷健、堀口淳. 同一家系に生じた驚愕病の検討. 第22回日本精神医学会、東京、2017年10月14, 15日
- * 竹谷健、柴田直昭、吾郷真子、山本慧、美根潤. 新生児期に驚愕反応と筋硬直を見たら、驚愕病を疑う. 第63回日本新生児成育医学会・学術集会、東京、2018年11月22-24日
- * 林田麻衣子、伊豆原宗人、小池昌弘、松田泰行、三木啓之、三浦章子、金山三紗子、山下智子、長濱道治、大拙孝治、岡崎四方、橋岡禎征、和氣玲、美根潤、竹谷健、宮岡剛、堀口淳. グリシン作動性神経系の活動低下をきたす 遺伝性疾患に対する当科の介入. 第 114 回日本精神神経学会学術総会、神戸、2018 年 6 月 21-24 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

資料 1 文献リスト

1. Schaefer N, et al. Disruption of a Structurally Important Extracellular Element in the Glycine Receptor Leads to Decreased Synaptic Integration and Signaling Resulting in Severe Startle Disease. *J Neurosci*. 2017;37:7948-7961.
2. Zhang Y, et al. Investigating the Mechanism by Which Gain-of-function Mutations to the Glycine Receptor Cause Hyperekplexia. *JBiol Chem*. 2016;291:15332-15341.
3. Masri A, et al. Hyperekplexia: Report on phenotype and genotype of 16 Jordanian patients. *Brain Dev*. 2017;39:306-311.
4. Lynch JW, et al. Glycine Receptor Drug Discovery. *Adv Pharmacol*. 2017;79:225-253.
5. Deckert J, et al. GLRB allelic variation associated with agoraphobic cognitions, increased startle response and fear network activation: a potential neurogenetic pathway to panic disorder. *Mol Psychiatry*. 2017.
6. Seidahmed MZ, et al. Hyperekplexia, microcephaly and simplified gyral pattern caused by novel ASNS mutations, case report. *BMC Neurol*. 2016;16:105.
7. Winczewska-Wiktor A, et al. de novo CTNNA1 nonsense mutation associated with syndromic atypical hyperekplexia, microcephaly and intellectual disability: a case report. *BMC Neurol*. 2016;16:35.
8. Ogino K, et al. Defects of the Glycinergic Synapse in Zebrafish *Front Mol Neurosci*. 2016;9:50.
9. Ehmsen JT, et al. The astrocytic transporter SLC7A10 (Asc-1) mediates glycinergic inhibition of spinal cord motor neurons *Sci Rep*. 2016 Oct 19;6:35592
10. Gustavo Moraga-Cida, et al. Allosteric and hyperekplexic mutant phenotypes investigated on an $\alpha 1$ glycine receptor transmembrane structure *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:2865-2870
11. Mine J, et al. Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with Hyperekplexia. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:372-377.
12. Mine J, et al. A 14-year-old girl with hyperekplexia having GLRB mutations *Brain Dev*. 2013;35: 660-663.
13. Chung SK, et al. GLRB is the third major gene of effect in hyperekplexia *Hum Mol Genet*. 2013;22: 927-940.
14. Bode A, et al. New Hyperekplexia Mutations Provide Insight into Glycine Receptor Assembly, Trafficking and Activation Mechanisms. *J Biol Chem*. 2013;288:33745-33759.
15. Thomas RH, et al. Genotype-phenotype correlations in hyperekplexia: apnoeas, learning difficulties and speech delay. *Brain*. 2013;136:3085-309.
16. Schaefer N, et al. Glycine receptor mouse mutants: model systems for human hyperekplexia. *Br J Pharmacol* 2013;170:933-952.
17. Mineyko A, et al. Hyperekplexia: treatment of a severe phenotype and review of the literature. *Can J Neurol* 2011;38:411-416.
18. Davies JS, et al. The glycinergic system in human startle disease: a genetic screening approach. *Front Mol Neurosci*. 2010;3:8.
19. Harvey RJ, et al. The genetics of hyperekplexia: more than startle! *Trends Genet*. 2008;24:439-447.
20. Meinck HM, et al. Startle and its disorders. *Neurophysiologie Clinique*. 2006;36:357-364.

21. Eulenburg V, et al. Mutations within the human GLYT2 (SLC6A5) gene associated with hyperekplexia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;348:400–405.
22. Rees MI, et al. Mutations in the gene encoding GlyT2 (SLC6A5) define a presynaptic component of human startle disease. *Nat Genet.* 2006;38:801-806.
23. Bakker MJ, et al. Startle syndromes. *Lancet Neurol.* 2006;5:513–524.
24. Rees MI, et al. Hyperekplexia associated with compound heterozygote mutations in the beta-subunit of the human inhibitory glycine receptor (GLRB). *Hum Mol Genet.* 2002;11:853-860.

資料 2

驚愕病 Hyperekplexia

1. 概念、定義

驚愕病 (Hyperekplexia) は、グリシン作動性神経伝達に関与する遺伝子異常により、抑制性シナプス機能が障害されることによって発症するまれな疾患である。新生児期から、刺激による過度な驚愕反応と全身の筋硬直が起こる。筋硬直は乳幼児期に消失するが、驚愕反応は成人になっても持続する場合が多い。無呼吸発作、発達遅滞、てんかん、腹部ヘルニアなどを合併することがある。血液検査、頭部画像検査等の一般検査では特異的な異常を認めず、精神神経疾患および筋疾患などとの鑑別には遺伝子検査が有用である。症状の改善には、クロナゼパムが有効である。

2. 病因

驚愕病の原因遺伝子として、抑制性グリシン受容体 (glycine receptor, GlyR) chloride channel の $\alpha 1$ サブユニットをコードする *GLRA1*、GlyR β サブユニットをコードする *GLRB*、presynaptic sodium- and chloride-dependent transporter type-2 (GlyT2) をコードする *SLC6A5* が同定された。これまで発見された 3 つの原因遺伝子がそれぞれコードする蛋白はすべて、抑制性シナプスであるグリシン作動性神経伝達に関わっている。グリシン作動性シナプスは脊髄と脳幹に多く存在しており、それらの機能が障害されると運動ニューロンの興奮性が高まる。したがって、刺激に対する過度の興奮を抑えるのに必要な抑制性神経伝達経路が働かないために、驚愕反応および筋硬直が出現すると考えられている。これらの遺伝子を改変したモデル動物でも同様の症状がみられる。後方視的な解析では、*GLRA1* 遺伝子、*SLC6A5* 遺伝子、*GLRB* 遺伝子の異常の順に、頻度が多い。*GLRA1* および *GLRB* 遺伝子異常はともに優性遺伝形式と劣性遺伝形式が認められるが、どちらも後者を有する患者が多い。*SLC6A5* 遺伝子異常は劣性遺伝形式のみである。

3. 診断と鑑別診断

1) 診断

驚愕病は、①新生児期の軽度から中等度の持続性全身性の筋硬直、②刺激に対する過度の驚愕反応、③驚愕反応の直後に起こる一時的な筋硬直、を認める。全身の筋硬直と音や接触などの予期せぬ刺激に対する過度な驚愕反応は出生直後より出現するが、母親が妊娠後期に胎児の驚愕反応に気付くことがある。筋硬直は乳幼児期に消失するのに対して、驚愕反応はその程度は個人差があるが生涯を通じて持続することが多い。成人期以降、過度の情緒的緊張や神経過敏となり、不安神経症などの精神科的疾患に間違えられることがある。合併症として、無呼吸発作、腹部ヘルニア (臍ヘルニア、鼠径ヘルニア)、股関節脱臼運動発達遅滞、言語獲得の遅れ、てんかん、学習障害、傷害を伴う転倒などが報告されている。

腱反射亢進などの錐体路症状は認めないが、Nose tapping test (head-retraction reflex, HRR) が診断に有用で、鼻尖部もしくは人中を指で軽く叩くと頭を後屈させ、四肢や首の屈筋のれん縮が起こる。一般的に、血液検査、尿検査、頭部 CT および MRI、脳波、神経伝導速度を含めた電気生理学検査で特異的所見を認めない。

最近、遺伝子型と表現型の関連が明らかとなっており、劣性変異を有する場合、てんかん、学習障害、発達遅滞を伴うことが多い。また、*SLC6A5* 遺伝子変異は、乳児期の無呼吸発作と発達遅滞が、*GLRB* 遺伝子変異は、言語獲得の遅れ、発達遅滞、眼球運動障害が多く認められる。さらに、*GLRA1* 変異体の機能と表現型の関連も報告されており、グリシン電流の低下を来たす *GLRA1* 遺伝子変異は症状が軽く、GlyR の細胞表面への発現低下をもたらす *GLRA1* 遺伝子変異は重症であることが多い。

2) 鑑別診断

生理的な振戦やミオクローヌスから、驚愕反射てんかん等鑑別疾患が多い。驚愕病の確定診断には遺伝子

解析が有用である（表 1）。

4. 治療と予後

1) 治療

ベンゾジアゼピン系薬剤である、クロナゼパム（clonazepam, CZP）（0.03～0.2 mg/kg/day）が有効であることが多い。CZP が抑制性シナプスである gamma aminobutyric acid (GABA) type-A 受容体に作用して、抑制性神経伝達を促進することにより、驚愕反応や筋硬直が改善するとされている。なお、CZP の容量依存性副作用である過度の鎮静に注意する必要がある。なお、無呼吸発作の時、頭と足を体幹に向けて屈曲する（Vigevano 法）ことで症状が改善する。

2) 予後

突然死の報告もあるが、一般的に生命予後には影響しない。しかし、驚愕反応に引き続いて起こる重篤な合併症（頭部外傷、骨折など）の危険がある。知能は正常と言われていたが、最近の研究で知的障害や発達遅滞を伴う場合があることがわかってきたため、注意が必要である。

<驚愕病の診断基準>

Definite および Probable を驚愕病と診断する。

I. 主症状

- 4) 驚愕反応
- 5) 驚愕反応の直後に起こる一時的な筋硬直
- 6) 新生児期から幼児期にみられる筋緊張亢進

II. 副症状

- 6) 新生児期の無呼吸発作
- 7) 腹部ヘルニア（鼠径ヘルニア、臍ヘルニア）
- 8) 股関節開排制限
- 9) てんかん
- 10) 学習障害、発達遅滞

III. Nose tapping test 陽性

IV. 遺伝学的検査

以下の遺伝子変異のいずれかを認める。

- 4) **GLRA1**
- 5) **GLRB**
- 6) **SLC6A5**

<診断のカテゴリー>

Definite: I の主症状のうち 1 項目以上を認め、かつ IV の遺伝学的検査のうちいずれか 1 項目を満たす場合。

Probable: I の主症状の項目すべてを認め、かつ II の副症状のうち 1 項目以上を認め、かつ Nose tapping test 陽性の場合。

表 1. 鑑別診断

症候性驚愕反応	刺激によって誘発される疾患	精神神経疾患
<p>大脳</p> <p>脳性麻痺 低酸素性脳症後遺症 後視床動脈閉塞 交通外傷後遺症 腫瘍随伴障害 多発性硬化症、側索硬化症 脳膿瘍 亜硫酸オキシダーゼ欠損症 モリブデン補酵素欠損症</p> <p>脳幹</p> <p>脳幹梗塞 脳幹出血 脳幹脳症 橋小脳低形成 後頭蓋窩奇形 延髄圧迫 多系統萎縮症</p>	<p>筋硬直を伴わない非てんかん発作</p> <p>発作性運動誘発ジスキネジア 反復発作性失調症 情動脱力発作 反射性ミオクローヌス</p> <p>筋硬直を伴う非てんかん発作</p> <p>Stiff-person症候群 筋硬直を伴う進行性脳脊髄炎 ストリキニーネ中毒 破傷風</p> <p>てんかん発作</p> <p>反射てんかん 進行性ミオクローヌステんかん ピリドキシン依存性てんかん Crisponi症候群</p>	<p>チック 不安障害 外傷後ストレス反応 文化結合精神障害 Latah Myriachit Jumping Frenchmen of Maine Hysterical jumps</p> <p>Bakker MJ, et al. Lancet Neurol, 2006 Dreissen YEM, et al. Epilepsia, 2012 一部改変</p>

平成 30 年 11 月 26 日

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

驚愕病の疫学、臨床的特徴、診断および治療指針に関する研究班

研究代表者 竹谷 健 殿

公益社団法人日本小児科学会

会長 高橋 孝雄



「驚愕病の診断基準 (案)」の学会承認について (回答)

11 月 7 日付でご依頼のありました標記の件について、本学会では驚愕病の診断基準 (案) を承認いたします。

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

驚愕病の疫学、臨床的特徴、診断および治療指針に関する研究班

代表研究者 竹谷 健先生

一般社団法人日本新生児成育学会

理事長 中村友彦



「驚愕病の診断基準(案)」の学会承認について(回答)

10月30日付でご依頼のありました標記の件につきまして、本学会では「驚愕病の診断基準(案)」を承認いたします。

「日本における驚愕病の臨床像の解明および病態解析研究」
「驚愕病」患者の疫学調査へのご協力のお願い

拝啓

初秋の候、皆様におかれましては、ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。

島根大学では、驚愕病患者の臨床像の解明および遺伝子を含めた病態の解析を行っております。本研究では、日本における本疾患の臨床像を検討すること、また、グリシン作動性神経伝達系の遺伝子解析を行いその機能を明らかにし本疾患の病態を解明すること、診断治療に役立つ診療ガイドラインを作成することを目的としています。この研究の一環として、今回、本疾患の疫学調査を行いたいと思っております。

つきましては、貴院での驚愕病患者の経験の有無をご教示頂きたく存じます。ご多忙中、大変恐縮ではございますが、本調査の目的・意義をご理解いただき、ご協力くださいますようお願い申し上げます。

ご回答は、調査回答記入用紙に患者の有無をご記入いただき、同封の返信用封筒にて平成 29 年 7 月 31 日（水）までにご投函ください。「症例有り」とのご回答をくださった先生には、後日二次調査をお願いする予定です。その折にもご協力くださいますよう重ねてお願い申し上げます。

敬具

驚愕病とは？

症状	新生児期から発症する、筋緊張の亢進と過度の驚愕反応
家族歴	常染色体優性遺伝が多い：父母、同胞に同じ症状を認めることあり 常染色体劣性遺伝もあり
臨床的診断	Nose tapping test*が遺伝子検査に匹敵するほど有用です。 * 鼻尖部を指で叩くと、頭が後屈し、四肢屈筋が痙縮する現象
検査	血液・尿・画像検査で異常なし。脳波異常を認めることあり。
合併症	膈ヘルニア、鼠径ヘルニア、股関節脱臼
経過	筋緊張の亢進は乳幼児期に軽快する。 驚愕反応は成人期に至っても残存する場合あり
治療	クロナゼパムが有効。

主任研究者 美根潤 島根大学医学部小児科
(研究協力者) 竹谷健 島根大学医学部小児科
連絡先：美根潤 〒693-8501 出雲市塩冶町 89-1
Fax 0853-20-2215 TEL 0853-20-2219
E-mail:jmine@med.shimane-u.ac.jp

平成 28 年度・調査回答記入用紙

- 「驚愕病」の新規
- 期間：2010年1月～2016年12月までに経験または診断されましたか

質問： 症例なし

症例有り

ご記入日 (年 月 日)

ご記入者名

先生

貴医療機関名：

診療科：

住所：

電話番号：

Fax：

E-mail：

「驚愕病」患者の疫学調査（二次調査）

アンケート回答日：____月____日

施設名：_____

医師名：_____

E-mail：_____

後日、データの確認などでご連絡させて頂くことが予想されるため、連絡先をご記入いただくと幸いです。

患者生年月日 西暦____年____月____日

性別 男 女

1. 家族歴

家族内での同疾患の有無 有 無 不詳

血縁関係者内で神経疾患の有無 有 無 不詳

病名 _____

精神疾患の有無 有 無 不詳

病名 _____

アルコール依存症の有無 有 無 不詳

病名 _____

2. 周産期歴(わかる範囲でご記載ください)

在胎____週____日、出生体重_____g、Apgar ____/____

経膈分娩 帝王切開 胎動が激しい等の訴え

周産期合併症_____

3. 年齢

発症年齢：____歳____か月

診断時年齢：____歳____か月

驚愕病と診断されるまでの診断：_____

診断時の発達：正常 遅れあり（DQなどわかれば）_____

4. 症状

・過度の驚愕反応 あり なし 不詳

症状を起こす刺激(該当する項目にチェックしてください、複数回答可)

音 光 風 水 熱 特異な触覚_____

その他_____

・筋硬直 あり なし 不詳

・その他の症状：_____

・Nose tapping test*：陽性 陰性 不詳

* 鼻尖部もしくは人中を指で軽く叩くと頭を後屈させ、四肢や首の屈筋の短い痙縮が起こります。

5. 合併症（該当する項目にチェックしてください）

- 無呼吸 臍ヘルニア 鼠径ヘルニア 股関節脱臼
知的障害（軽度、中等度、重度） 学習障害
運動障害（状態：_____） 誤嚥性肺炎 哺乳障害
アルコール依存症 不安障害
てんかん（発作型：_____ てんかん分類：_____）
その他_____

6. 検査所見

- ・血液検査： 異常なし 異常あり_____
- ・画像所見：頭部 CT 異常なし 異常あり_____
- 頭部 MRI 異常なし 異常あり_____
- ・脳波所見：異常なし
- 異常あり
 発作時脳波所見：_____
- 発作間欠期脳波所見：_____

7. 現在の症状

（____歳____か月現在）

- ・驚愕反応
症状はない→症状消失年齢（____歳____か月）
症状は残存している→_____
- ・筋硬直
症状はない→症状消失年齢（____歳____か月）
症状は残存している→_____
- ・症状による弊害（複数回答可）
転倒 呼吸停止 打撲 骨折
死亡（死因）_____
- その他_____

8. 遺伝子検査

- 変異あり 変異なし 未検査 不詳
ありの場合、具体的な遺伝子変異部位 _____ / _____

9. 治療

・これまで行われた治療

治療なし

クロナゼパム

最大投与量 小児 mg/kg 成人 mg

有効（複数回答可）

驚愕反応：頻度 消失 50%以上減
程度 日常生活に制限なし
その他有効と判断した理由_____

筋硬直：消失 日常生活に制限なし
その他有効と判断した理由_____

無効

抗てんかん薬

抗てんかん薬_____

最大投与量 小児 mg/kg 成人 mg

有効（複数回答可）

驚愕反応：頻度 消失 50%以上減
程度 日常生活に制限なし
その他有効と判断した理由_____

筋硬直：消失 日常生活に制限なし
その他有効と判断した理由_____

無効

心理療法

有効（複数回答可）

驚愕反応：頻度 消失 50%以上減
程度 日常生活に制限なし 制限があるがけがなし
その他有効と判断した理由_____

筋硬直：消失 日常生活に制限なし
その他有効と判断した理由_____

無効

その他（治療内容を自由にご記載ください）

[_____]

・現在の治療

- 治療なし
- クロナゼパム
- 抗てんかん薬_____
- 心理療法
- その他_____

10. 現在の生活状況

- 就学前
- 小中学校（通常学級・通級・特別支援学級）
- 特別支援学校（小中学部・専攻科を含む高等部）
- 高等学校・高等専門学校・専門学校/専修学校など
- 大学
- 就労
- 未就学かつ未就労
- その他

11. 担当の先生方、ご家族の日常感じておられる病気に対する悩みなどをご記入ください

[Empty space for handwritten notes]

ご多忙の折ご回答いただき、誠にありがとうございました。

資料 5

「驚愕病」患者様・ご家族のアンケート調査票

アンケート回答日 : ____月 ____日
診療を受けている病院 : _____

1. 患者様自身の回答ですか。 はい いいえ

いいえの場合、患者さんとのご関係を教えてください。

親、 兄弟姉妹、 祖父母、 その他 ()

患者様が二人以上おられましたら、一人につき 1 枚のアンケート用紙にご回答をお願いいたします。

2. 患者様について、お尋ねします。

(1) 生年月日 西暦 _____年 ____月 ____日

(2) 性別 男 女

3. ご家族についてお尋ねします。

ご家族内で同じご病気の方がおられますか はい いいえ

4. お生まれになったときの状態をわかる範囲でご記載ください。

経膈分娩 帝王切開 胎動が激しかった

その他 ()

5. 年齢について

(1) 症状がはじめて見られたと思われる年齢 _____歳 ____か月

(2) 診断された年齢 _____歳 ____か月

(3) 驚愕病と診断されるまでの診断 _____

6. 症状についてお聞きします。

(1) すごくびっくり
することがありますか。 あり なし

ありの場合、びっくりするきっかけを教えてください（複数回答可）

音 光 風 水 熱
 その他 _____

(2) びっくりした後に起こる、あるいは起こったことがある症状を教えてください。

- ① 手足などの筋肉
が固くなる あり なし
- ② 呼吸が止まる
 あり なし
- ③ 転倒する
 あり なし
- ④ 転倒して、けが
をしたことがある あり なし
- ⑤ 転倒して、骨折
したことがある あり なし
- ⑥ 転倒して、脳出
血したことがある あり なし
- ⑦ その他の症状 _____

7. これまでにかかったことがある病気があれば教えてください（複数回答可）

- 臍ヘルニア 鼠径ヘルニア 股関節脱臼
 知的障害（軽度、中等度、重度） 学習障害 発達障害
 運動障害 誤嚥性肺炎 哺乳障害
 不安障害（パニック症、対人恐怖症など）
 身体表現性障害（ヒステリーなど） 適応障害
 アルコール依存症
 てんかん
 その他 _____

8. 現在の症状（____歳____か月現在）

(1) びっくりする発作

- 症状はない→症状が消失した年齢（____歳____か月）
 症状は残存している
症状の程度 同じ 良くなっている 悪くなっている
 良くなったり悪くなったり

(2) 筋肉の固さ

症状はない→症状が消失した年齢（ ___歳___ か月）

症状は残存している

症状の程度 同じ 良くなっている 悪くなっている

9. 遺伝子検査を受けましたか。 はい→ (1) へ いいえ→ (2) へ

(1) はいの場合、遺伝子異常を認めましたか。 あり なし

(2) いいえの場合、理由 遺伝子検査を知らなかった 抵抗があった
 その他 _____

10. 治療について

(1) これまで行われた治療

治療なし

飲み薬 薬の名前 _____

有効だった 無効だった

(2) 現在の治療

治療なし

飲み薬 薬の名前 _____

有効 無効

11. 現在の生活状況

就学前

小中学校（通常学級・通級・特別支援学級）

特別支援学校（小中学部・専攻科を含む高等部）

高等学校・高等専門学校・専門学校/専修学校など

大学

就労（ 正規 非正規）

未就学、未就労

求職中、または休職中（←未就学、未就労とかぶっている面もあるかと思いません。ご検討ください。）

主婦

その他（ _____ ）

最終学歴をご記載ください。（ _____ ）

12. 患者様自身が成人の方にお尋ねします。

(1) お酒は飲まれますか。 はい いいえ

(2) (1)ではい、と答えられた方にお尋ねします。

何歳から飲酒されていますか。（ _____ ）歳

お酒を飲まれる頻度はどれくらいですか。

標準操作手順書

検査項目名 遺伝子学的検査

第 1 版 文書番号:

使用開始日：2018 年 月 日
初版使用開始日： 年 月 日

作成者		作成日	年 月 日
確認者		確認日	年 月 日
承認者		承認日	年 月 日

島根大学医学部附属病院 検査部・輸血部・病理部
改版/レビュー履歴

目次

1. 検査の目的(臨床的意義)	27
2. 検査に用いられる手順の原理および測定法	27
3. 性能特性	27
4. サンプル(試料)の種類	28
5. 患者の準備	28
6. 容器および添加剤の種類	28
7. 必要な機材および試薬	28
8. 環境及び安全管理	29
9. 校正手順(計量計測トレーサビリティ)	29
10. 操作ステップ	29
11. 精度管理手順	35
12. 干渉および交差反応	36
13. 結果計算法の原理、測定の不確かさを含む	36
14. 生物学的基準範囲または臨床判断値	36
15. 検査結果の報告可能範囲	36
16. 再検査基準および結果が測定範囲外であった場合の処置	36
17. 警戒値/緊急異常値	36
18. 検査室の臨床的解釈	36
19. 可能性のある変動要因	36
20. 参考資料	37
21. 特性要因図	37

1. 検査の目的(臨床的意義)

遺伝子の設計図の原本は「DNA」である。DNAは、A、T、C、Gという4つの化学物質(塩基)が数十億、繋がっている。全ての塩基配列が重要ではなく、所々に大切な配列があり、これを「遺伝子」と呼び、ヒトでは約2万個存在する。1つの遺伝子も数十塩基からなる小さいものもあれば、数千塩基からなる大きいものもある。塩基配列は、ヒトそれぞれにわずかな違いがある。その多くは病気や健康状態とは関係のない塩基配列上の「個性」(遺伝子多型)であるが、時にその違いが病気の発症や健康状態に関連している場合がある。したがって、遺伝性疾患の原因遺伝子を調べることで、病気の経過や症状に対する理解、適切な検診法・予防法・治療法の導入、特定疾患(指定難病)の認定などが可能になり、診療の向上につながる。また、発症リスクのある親族に対しても、早期診断、早期介入が可能となる。

2. 検査に用いられる手順の原理および測定法

2.1. 測定法

ダイレクトシーケンス法

DNAを抽出し、PCR法で核酸増幅、サイクルシーケンス法(PCR法を組み合わせたダイデオキシ法)で蛍光標識したものをDye-terminator法キャピラリーゲル方式(キャピラリー電気泳動)(310)で塩基配列を解析する

2.2. 測定原理

サンプルよりDNAを抽出し、DNAポリメラーゼを用いて核酸増幅を行う。その産物を精製したものを鋳型DNAとしてPCRを行いddNTPで蛍光標識する。この産物の精製を行った後、電気泳動を行う。シーケンス反応物質は長さの短い順に泳動され一塩基ごとに分離される。それぞれのシーケンス反応産物の3'末端は、それぞれのddNTPによって異なる色の蛍光ピークとして検出され、塩基配列を解析することができる。

2.3. パラメーター

該当なし

3. 性能特性

3.1. 最小検出感度

DNA濃度(0.04ng/ μ l)の検体(DNA量40pg)を3回測定したとき、すべて変異を確認した。

3.2 正確性

管理検体を測定したとき、陰性管理検体は陰性に、陽性管理検体は陽性に判定される。

4. サンプル(試料)の種類

4.1. 検体の種類

末梢血液(全血)・骨髄液

4.2. 検体量

200 μ l(最低必要量)～4ml程度

4.3. 検体の貯法および安定性

冷蔵保存

4.4. 測定できない検体

検体搬送及び受け入れ手順書(検体受入)の受け入れ不可基準に準ずる。

5. 患者の準備

該当なし

6. 容器および添加剤の種類

ヘパリンはPCRを阻害するので、抗凝固剤はEDTAを用いる

7. 必要な機材および試薬

7.1. 測定装置・検査機器

ABI PRISM 310 Genetic analyzer

7.2. 試薬

7.2.1. 試薬メーカー

Thermo Fisher

7.2.2. 試薬名およびキットの構成・濃度・容量

7.2.1 10× Genetic Analyzer Buffer with EDTA(P/N402824) 25mL

7.2.2 POP-4® Polymer for the 310 Genetic Analyzer 5mL

7.2.3. 試薬の調製方法

7.2.1 10× Genetic Analyzer Buffer with EDTA(P/N402824) 25mL

脱イオン水で希釈して1× Genetic Analyzer Buffer with EDTAとして使用する

7.2.2 POP-4® Polymer for the 310 Genetic Analyzer
そのまま使用する

8. 環境及び安全管理

8.1. 室内環境

8.1.1. 室温

20～30℃

8.1.2. 湿度

20～80%

8.2. 安全管理

8.2.1 検体は感染の危険性を考慮して取り扱うこと

8.2.2 容器は適切で破損がないか確認すること。

9. 校正手順(計量計測トレーサビリティ)

9.1. 標準物質および管理試料の取扱い方法

9.1.1. 標準物質

該当なし

9.1.2. 管理試料

9.1.2.1. 陽性コントロール

変異が認められた検体のゲノム DNA を使用する

9.1.2.2. 陰性コントロール

精製水を使用する

10. 操作ステップ

10.1. 検体準備

10.1.1. 検体からゲノム DNA を抽出する(血液4ml以上ある場合)

10.1.1.1 Dna Quick IIを使用して抽出する

10.1.1.2 手袋を装着し、検体をよく転倒混和してから15mlラウンドチューブに移す(上限は4ml、それ以上ある場合は2本に分ける)

10.1.1.3 血液量の2倍のDna Quick I液を加え、10回転倒混和し溶血させる

10.1.1.4 3000rpm×3分 遠心

10.1.1.5 上清を捨てDna Quick I液を5ml加え転倒混和する

10.1.1.6 3000rpm×3分 遠心

10.1.1.7 上清を捨て、Dna Quick II液を4ml加え、ボルテックスでよく混ぜる

10.1.1.8 冷蔵の99.5%エタノールを9ml加え30回転倒混和する。白いgDNA片が見えてくるので、スポイトで吸い取り1.5mlの滅菌したエッペンに入れる

10.1.1.9 5000rpm×2分 遠心

10.1.1.10 上清を捨て、常温の70%エタノールを1ml加える

10.1.1.11 5000rpm×2分 遠心

10.1.1.12 上清を捨て、蓋を開けた状態でDNAが透明になるまで乾燥させ、滅菌水で希釈する

10.1.2 少量の検体からゲノム DNA を抽出する(血液4ml以下の場合)

- 10.1.2.1 QIAGEN QIAamp DNA Mini Kit を使用する。前準備とし恒温槽を 56°C にセットしておく
- 10.1.2.2 滅菌した 1.5ml エッペンに 1~100 μ l の全血を入れる(血液が 100 μ l 以下の場合は Buffer ATL を加えて最終容量を 100 μ l にする)
- 10.1.2.3 Proteinase K 10 μ l を添加する
- 10.1.2.4 Buffer AL 100 μ l を添加後、蓋を閉めパラフィルムを巻いた状態にし、恒温槽で 10 分間インキュベートする
- 10.1.2.5 チビタンで数秒間遠心し、蓋の内側についたサンプルを集める
- 10.1.2.6 エタノール(96%~100%)を 50 μ l 添加し、蓋を閉め 15 秒間ボルテックスで完全に 混和する
- 10.1.2.7 3 分間室温で静置する
- 10.1.2.8 チビタンで数秒間遠心し、蓋の内側に付いたサンプルを集め、QIAamp MinElute Column にサンプル全量をアプライする
- 10.1.2.9 8000rpm \times 1 分 遠心する
- 10.1.2.10 濾液の入ったコレクションチューブを捨て、新しいコレクションチューブをつける
- 10.1.2.11 Buffer AW1 500 μ l をメンブレンの中央にアプライする
- 10.1.2.12 8000rpm \times 1 分 遠心する
- 10.1.2.13 濾液の入ったコレクションチューブを捨て、新しいコレクションチューブをつける
- 10.1.2.14 Buffer AW2 500 μ l をメンブレンの中央にアプライする
- 10.1.2.15 8000rpm \times 1 分 遠心する
- 10.1.2.16 濾液の入ったコレクションチューブを捨て、新しいコレクションチューブをつける
- 10.1.2.17 14000rpm \times 3 分 遠心し、完全に乾燥させる
- 10.1.2.18 QIAamp MinElute Column を滅菌した 1.5ml エッペンにセットし、20~100 μ l の Buffer AE あるいは蒸留水をメンブレンの中央にアプライする
- 10.1.2.19 室温(15~25°C)で 5 分間インキュベートする
- 10.1.2.19 14000rpm \times 1 分 遠心

10.2 測定準備

- 10.2.3 抽出したゲノム DNA 量を測定し、100ng/ μ l 前後に調整する
 - 10.2.3.1 Nano Drop 操作方法は機器操作手順書を参照
- 10.2.4 調整したゲノム DNA を試料とし PCR を行い目的遺伝子を増幅させる
 - 10.2.4.1 1 検体につき PCR 用 0.2ml チューブを 3 本用意する
 - 10.2.4.2 試薬、目的遺伝子のプライマーを準備する(遺伝子別プライマー条件一覧参照)
 - 10.2.4.3 PCR の反応液を以下の分量で調整する(1 反応分)

10×buffer	2.0μ l
dNTPs	2.0μ l
s-primer	1.0μ l
a-primer	1.0μ l
DMSO	1.0μ l
Taq	0.2μ l
MQ	11.8μ l
計	19.0μ l

試薬チューブを開栓する (Taq を除く)

チューブ類を開栓する際はスピンドウンしてから

試薬は基本的に容量の大きいものから添加し、Taq は最後に添加する
必要量をまとめて調整し、ボルテックスで混合後、分注する

10.2.4.4 調整・分注した試薬類に鋳型としてゲノムDNAを1μl添加する

同時にネガティブコントロールとして MQ を、ポジティブコントロールとしてコントロールゲノムDNAを添加したチューブを同様に作成する

10.2.4.5 サーマルサイクラーで PCR 反応を行う

アニーリング温度はプライマーの配列に依存し、サイクル数は様々な原因で反応の低下や非特異増幅に影響を及ぼす為、目的遺伝子とプライマーに至的な条件に設定する。条件については下記「遺伝子別プライマー・条件一覧」参照

サーマルサイクラーの操作方法については機器操作手順書を参照

照

95°C	9:00
95°C	0 : 30
55°C	0 : 30
72°C	1 : 00
72°C	7 : 00
4°C	∞

×35 サイクル

【遺伝子別プライマー・条件一覧】

GLRA1 遺伝子

GLRA1-1S	ACTACAAAGCACAAAGGACC
GLRA1-1-1A	CATTTCCATCAGAGCGATGT
GLRA1-2-1S	GGATCTGATCACAGCATGAG
GLRA1-2-1A	CCATGCTGCTTGCTGCTTTA
GLRA1-3-1S	TTCTGGGAATGAGTCCTACC
GLRA1-3-1A	GGAGACCAATGCAGAGGATA
GLRA1-4-1S	AAGCACCCAGGTCCCTCCAAA
GLRA1-4-1A	AGTCTATGCCCAGAAGGTAG
GLRA1-5A-1S	CCTATCCTGGGCAACTGATT
GLRA1-5A-1A	AATTTCTGCCTATCCCATGG
GLRA1-5B-1S	ACCCTAACCAATCCTGACAT
GLRA1-5B-1A	GTGTCTGAAATGACCTCTGG
GLRA1-6-1S	AGCCGAGGTTGTTCTAATCC
GLRA1-6-2A	CATAATGTTGAGTCTGGTGGA
GLRA1-7S	GTATATTCCCAGCCTGCTCA
GLRA1-7A	CCATGTTGATCCAGAAGGAG
GLRA1-8-1S	CCAAGGGAGTGCCTTGACAG
GLRA1-9A	CCTCCCCAACCTTTCAGA

GLRB 遺伝子

GLRB-2F	CTTGTTCTCTCTTGTAGATCG
GLRB-2R	TGTGTGTCTTCATAAACCACC
GLRB-3F	CCTCCCAATGAGAATTACCC
GLRB-3R	GAATTGTTCTGAACTTAAGGAC
GLRB-4F	ATGAACATGTTATACTGAGACC
GLRB-4R	GTTACTTTCACTATCTCCTCTA
GLRB-5F	CATACACATGTGCACGCATG
GLRB-6R	CCCAGACATTTTAAACACTTTATT
GLRB-7F	AGAAGGTCTTATTTTCTTTCTTT
GLRB-7R	CTCTCCCCTTGGCTATGTAT
GLRB-8F	ACTTACCGTTTCCAGGTCTG
GLRB-8R	TATAATCTGTTCTGATGTGAC
GLRB-9F	GACCCCGAACATCTCATAG
GLRB-9R	GGGGGAAATGATTTTCATGGC
GLRB-10F	GAAGAGATGTGTTTCGTAAGTAG
GLRB-10R	GAAAGGAGTAGGTCACAATGAA

SLC6A5 遺伝子

SLC6A5-1A	GAATCTGCTTTCCCTGTCCC
SLC6A5-2A	GACACTGTGCGGGCCGTAAT
SLC6A5-3A	CAGGCGGAAAGAGCGGAAAAG
SLC6A5-4A	GACAGAGTAAGAAAGGGCCTGA
SLC6A5-5A	AGAATACACACACCTAAAGCAGG
SLC6A5-6A	CACCTCTGGTCTGCAAATTGA
SLC6A5-7A	CTGGGTGTCTCACAGCTTTCT
SLC6A5-8A	CCCCAGGGCTGGTTATAGAT
SLC6A5-9A	TTCTTCTGTCCCCTCACCAG
SLC6A5-10A	GGAGCTTGTGACATGAGCCT
SLC6A5-11A	GCATGGGATAGAGACTGAGG
SLC6A5-12A	CCACCCCAAGCCTGTGCCTA
SLC6A5-13A	CATGAATGCCTTACCGCACT
SLC6A5-14A	ACGTATGCAAGGTGCTGTCTG
SLC6A5-15A	GGAATTGGGAGGGAAAGAAGT
SLC6A5-16A	AAATGGGAGGAGAGCTATGGAA
SLC6A5-1S	CTGCCGGTTTCGGTTTAGTA
SLC6A5-2S	TAAAAGCTGTTGTGACTTTGTTTT
SLC6A5-3S	GGCCTGCTTGTGGACCTACT
SLC6A5-4S	CCTCCTAGGGCTCTCACTCC
SLC6A5-5S	TAAGATGGAATGAACCCCTGG
SLC6A5-6S	TGCAGAGAGACAAATCTCTGTTTT
SLC6A5-7S	CCTTCTTTCTATCACTCCCCC
SLC6A5-8S	CACTCTGCAGGGCTGCTTCT
SLC6A5-9S	CAGTCTCCTTCATGGGTCTTG
SLC6A5-10S	CCAAGCACACCTAATGGAAAA
SLC6A5-11S	GAAGAGCAGCCTTGAGTAGGG
SLC6A5-12S	TACCTCCTGGGTGGTACAATTT
SLC6A5-13S	CAGGACGCATTTGATATTGGT
SLC6A5-14S	CTCACCTTCCTGCTACTGTGC
SLC6A5-15S	GAATAATTCACGCCACCACC

SLC6A5-16S

AGGTGCACTACTTCTGTGACCA

SLC6A9 遺伝子

SLC6A9 ex1F	TAGGCAGAGCTTCGGGAGGA
SLC6A9 ex1R	CTTGCTTGCTGGCTGTGCCT
SLC6A9 ex2F	GCCACCAGCTCAGTCCTGCA
SLC6A9 ex2R	AGCTAGCTACACTGCCCATG
SLC6A9 ex3F	GCACAAATGCCTTGCTGATG
SLC6A9 ex3R	TATCTGGAGTGGGTCTGTGC
SLC6A9 ex4F	CTGGGTCTACCCAATCGCG
SLC6A9 ex4R	ACAGAGGTCAGCCATGTTTG
SLC6A9 ex5F	GAAATTATTAACCTCACCTC
SLC6A9 ex5R	CTTTGTCTTCAGATGGTTG
SLC6A9 ex6F	GGGAATTTGTTGCTGGGCAG
SLC6A9 ex6R	TGCAATACACACATAACCCA
SLC6A9 ex7.8F	GGGCTGGTGGTGATTAGGGA
SLC6A9 ex7.8R	TGGCTGCACTGGAGCTGAGA
SLC6A9 ex9F	GTGTCTCCATGTCTCCTCTT
SLC6A9 ex9R	CTGCCCTTGTTCCCTGTC
SLC6A9 ex10F	GACAGGAACAAGGGGCAG
SLC6A9 ex10R	TTCCCTGCACGTCCTGGCAA
SLC6A9 ex11・12F	TTGCCAGGACGTGCAGGGAA
SLC6A9 ex11・12R	GGTCCCAAGAGATGGACACA
SLC6A9 ex13F	AACCAGAGAGGAAAGGGTGC
SLC6A9 ex13R	CCTCCCATTTTGCCTGGCTA
SLC6A9 ex14F	TAGCCAGGCAAATGGGAGG
SLC6A9 ex14R	TCTGCCTCACCAGTCTCTGC

SLC32A1 遺伝子

SLC32A1 ex1-1F	TTCTTGCATCGCGTTCCCCG
SLC32A1 ex1-1R	CTCGCTGATAATGGATGTCT
SLC32A1 ex1-2F	TGCAGATGGACATCCTGAAA
SLC32A1 ex1-2R	AGATCACCGGGCGACTGTGG
SLC32A1 ex2-1F	AATTCTCAGTGTCCCTTAGCG
SLC32A1 ex2-1R	ATGATCTGCGCTACGTTCAC
SLC32A1 ex2-2F	TACGAGGAGAATGAAGACGG
SLC32A1 ex2-2R	AATGGAGATGGGGAACCTTCT
SLC32A1 ex2-3F	GGTCATAGCCTACTGTCTAT
SLC32A1 ex2-3R	AAAGAATGGCAGAGGATAGG
SLC32A1 ex2-4F	TGGTCAACATCTTTCTGGTG
SLC32A1 ex2-4R	ACTTGGTGCCACAGCAGCTT
SLC32A1 ex2-5F	TTGCTGCCCAGCCTCTTTCA
SLC32A1 ex2-5R	AAACTAGGAACCAGAGATGT

10.2.5 PCR 産物の電気泳動を行い、目的遺伝子の増幅を確認する

10.1.5.1 電源搭載小型サブマリン電気泳動装置 機器操作手順書を参照

10.1.5.2 BioDoc-It™ Imaging Systems 機器操作手順書を参照

10.2.6 電気泳動による目的遺伝子の増幅確認後 PCR 産物の精製を行う

10.1.6.1 精製キットは QIAGEN PCR Purification Kit を使用する

10.1.6.2 精製用カラムにPB液 75µlと PCR 産物を混和しメンブレンの中央にアプライする

10.1.6.3 10, 000rpm × 1分 遠心する

10.1.6.4 コレクションチューブの濾液を廃棄し、再度カラムにセットし、PE 液 720µlをメンブレンの中央にアプライする

10.2.6.5 10, 000rpm × 1分 遠心する

10.2.6.6 コレクションチューブの濾液を廃棄し、再度カラムにセットする

10.2.6.7 14, 000rpm × 1分 遠心し、メンブレンを十分乾燥させる

10.2.6.8 コレクションチューブを廃棄し、カラムを滅菌した 2ml エッペンにセットし MQ50µl メンブレンの中央にアプライする

10.2.6.9 8, 000rpm × 1分 遠心する

10.2.7 精製した PCR 産物を鋳型 DNA とし、seq PCR を行う

10.2.7.1 seq PCR の反応液を以下の分量で調整する(1反応分)

5 × Sequencing Buffer	1.5µ l
SequencingRR-100	1.0µ l
S or AS-primer	1.0µ l
MQ	1.5µ l
計	5.0µ l

試薬チューブ類を開栓する際はスピンドウンしてから開栓する

試薬は基本的に容量の大きいものから添加する

必要量をまとめて調整し、タッピングで混合後、分注する

10.2.7.2 調整した反応液に精製した PCR 産物 2.5µlを添加する

10.2.7.3 サーマルサイクラーで seq PCR 反応を行

サーマルサイクラーの操作方法については機器操作手順書を参照

95°C	3 : 00
95°C	0 : 20
52°C	0 : 20
60°C	4 : 00
4°C	∞

×25 サイクル

10.2.8 seqPCR 産物の精製を行う

10.2.8.1 FastGene Dye Terminator Removal Kit を使用する

10.2.8.2 G50 レジンが入ったボトルに 8.0ml の膨潤バッファー-DT をアプライし、ボルテックスミキサーで十分攪拌し、一晩冷蔵庫にて膨潤させる

10.2.8.3 2ml のコレクションチューブにセットした DT フィルターカラムに 750 μ l の膨潤レジンをアプライする

10.2.8.4 750g \times 3 分遠心する

10.2.8.5 カラムをサンプルチューブにセットし、カラムのゲルの中央にサンプル 20 μ l をゆっくりアプライする

10.2.8.6 750g \times 3 分遠心

10.2.8.7 回収した精製サンプルに MQ を 15ml 加える

10.2.8.8 サーマルサイクラーを使用し、95 $^{\circ}$ C 3 分間加温後、氷上にて冷却しヒートショックを行う

10.3 測定実施

10.3.1 ABI PRISM 310 Genetic analyzer を使用し解析を行う

ABI PRISM 310 Genetic analyzer の操作方法については標準操作手順書を参照

10.3.2 シーケンシング後、データを解析ソフトで印刷し、塩基配列を比較解析する

10.3.2 目的の変異が限定されている遺伝子については、変異の有無を、それ以外の遺伝子について変異があった際はウェブ・データベースを使用し変異の情報を解析後、医師の判定を仰ぐ

11. 精度管理手順

11.1 内部精度管理

既知検体を利用した精度管理

11.1.1. コントロール測定頻度
検体測定時に毎回測定する。

11.1.2. 内部精度管理手順

11.1.2.1. 陰性コントロールと陽性コントロールを登録し、測定する。

11.1.2.2. 陰性コントロールは陰性、陽性コントロールは陽性であることを確認する。

11.1.3 再現性

検体検査を実施時、報告対象の変異を検出した場合は、該当検査を担当した検査員以外の検査員が、再度同一検体で確認検査を行う

11.1.4 研修の実施

11.1.4.1 内部・外部勉強会等を実施する

11.1.4.2 上記の内容を「内部研修実施簿」あるいは「外部研修実施簿」に記載する

11.1.5 機器間差の確認

該当なし

11.1.6 外部精度管理

該当なし

12. 干渉および交差反応

12.1 妨害物質

ヘパリン(採血時)、EDTA(DNA抽出)、DNase, RNase

13. 結果計算法の原理、測定の不確かさを含む

13.1 結果計算法の原理

該当なし

13.2 測定の不確かさ

該当なし

14. 生物学的基準範囲または臨床判断値

検出されたゲノム情報をゲノムデータベース(<http://www.genome.ad.jp/dbget/dbget.links.html>)と照らし合わせて、同じ塩基配列であれば正常(異常なし)と判断する。

15. 検査結果の報告可能範囲

変異あり、もしくは異常なしの定性評価

16. 再検査基準および結果が測定範囲外であった場合の処置

該当なし

17. 警戒値/緊急異常値

17.1 警戒値(異常値)

該当無し

17.2 緊急異常値(パニック値)

該当なし

18. 検査室の臨床的解釈

18.1 予想外異常値への対応

該当無し

18.2 値によって考慮する病態・疾患

該当無し

19. 可能性のある変動要因

19.1 増幅産物による環境汚染

19.2 検体の状態

DNA の分解は偽陰性をもたらすので、検体の保管・DNA の抽出及び保管・保存は手順通りに行い、抽出・保管の状況を記載して保管する

19.3 試薬の劣化

陰性コントロールで状態を確認し、必要であれば試薬の再調整や調達を行う

19.4 生理的変動要因

該当無し

20. 参考資料

20.1 機器操作手順書 T100 サーマルサイクラー

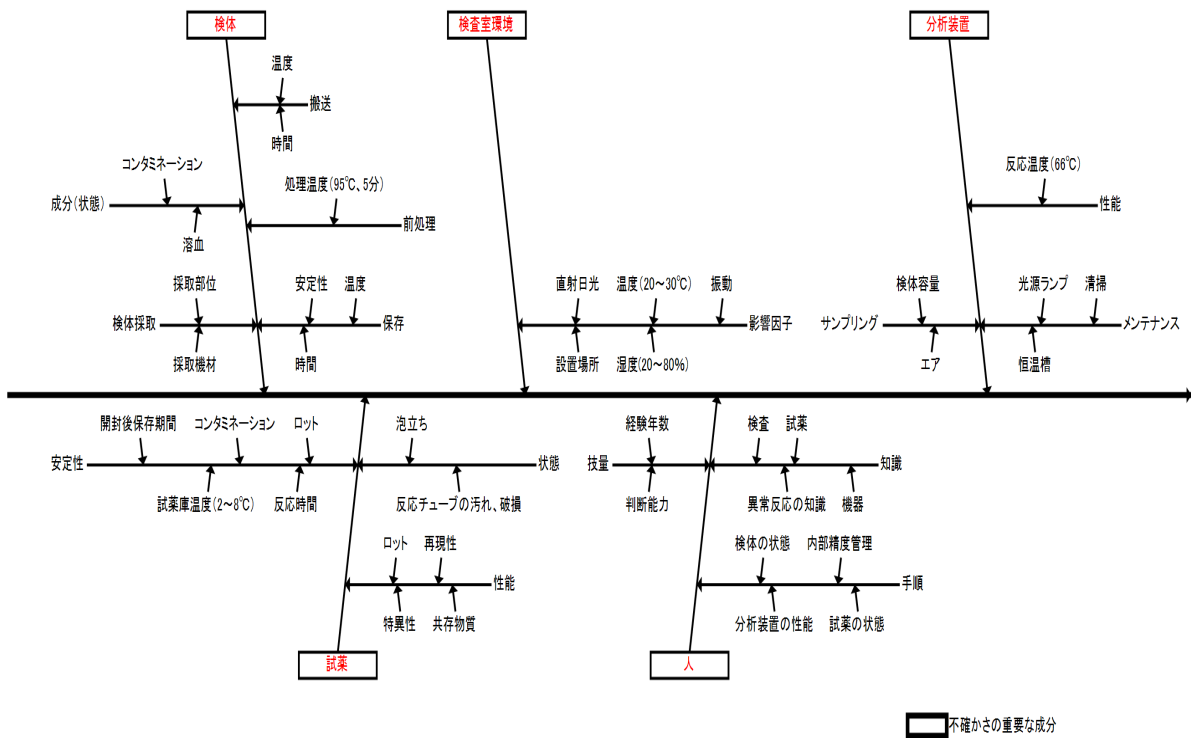
20.2 機器操作手順書 NanoDrop

20.3 機器操作手順書電源搭載小型サブマリン電気泳動装置

20.4 機器操作手順書 BioDoc-It™ Imaging Systems

20.5 機器操作手順書 ABI PRISM 310 Genetic analyzer

21. 特性要因図



雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saini AG, Taketani T, Sahu JK, Singhi P.	Startles, Stiffness, and SLC6A5: Do You Know the Condition?	Pediatr Neurol.	81	49-50	2018
竹谷健	驚愕病（遺伝性）	Orphanet Japan			2019
竹谷健	驚愕てんかん	Orphanet Japan			2019



Visual Diagnosis

Startles, Stiffness, and *SLC6A5*: Do You Know the Condition?Arushi Gahlot Saini ^a, Takeshi Taketani ^b, Jitendra Kumar Sahu ^a, Pratibha Singhi ^{a*}^a Pediatric Neurology and Neurodevelopment Unit, Department of Pediatrics, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India^b Department of Pediatrics, Shimane University Faculty of Medicine, Imao, Shimane, Japan

This seven-month-old girl presented with excessive startle and episodic tightening of body since birth. She was born to nonconsanguineous parents with a normal perinatal period. There was no history suggestive of seizures, dyskinesia, or neuroregression. Her development was appropriate for age. On examination, she had normal head circumference, exaggerated startle, persistent head retraction response (Fig 1), and brisk muscle-stretch reflexes. Systemic examination was unremarkable. Genetic testing discovered homozygous mutation of *SLC6A5* gene, p.L460P; both parents were carriers. She improved with oral clonazepam (0.03 mg/kg/day in three divided doses). At a recent one-year follow-up, her startle episodes have reduced in intensity and she has mild motor delay.

Hereditary hyperekplexia is characterized by generalized stiffness at birth, which may normalize during the first few years of life; excessive startle reflex to unexpected sudden stimuli; episodic stiffness related to the startle; and exaggerated head retraction response on tapping the nose-tip or mantle area.¹ This head retraction reflex with absence of habituation is also described in children with cerebral palsy secondary to severe perinatal asphyxia. A normal development and absence of adverse perinatal events differentiate the two conditions clinically. Children with hereditary hyperekplexia may develop mild intellectual disability later in life although the majority remains normal. *SLC6A5* mutations affecting presynaptic sodium and chloride-dependent glycine transporter-2 are a rare cause of hereditary



FIGURE 1.

Hereditary hyperekplexia in infancy is manifested by an exaggerated startle response with no habituation on head tapping, exaggerated head and neck-retraction response on repeated tapping on the nose-tip, upper lip, and mantle area. The video related to this figure can be accessed at [10.1016/j.pediatrneurol.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.06.005). (The color version of this figure is available in the online edition.)

Keywords: exaggerated startle reaction, hyperekplexia, stiff baby syndrome, *SLC6A5*

Article History:

Received October 15, 2017; Accepted in final form December 18, 2017

* Communications should be addressed to: Prof. Singhi; Department of Pediatrics and Chief Pediatric Neurology and Neurodevelopment, Advanced Pediatrics Centre, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh 160012 India.

E-mail address: doctorpratibhasinghi@gmail.com

0887-8994/\$ – see front matter © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.12.012>

hyperekplexia.² Clonazepam has been proposed as the most effective treatment to diminish stiffness and startle responses. Attacks of tonic neonatal cyanosis may be aborted by the “Vigevano maneuver” (forcible flexion of the head and legs over the trunk).³

References

1. Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AM, Tijssen MA. Startle syndromes. *Lancet Neurol*. 2006;5:513–524.
2. Rees MI, Harvey K, Pearce BR, et al. Mutations in the gene encoding GlyT2 (SLC6A5) define a presynaptic component of human startle disease. *Nat Genet*. 2006;38:801–806.
3. Vigeveno F, Di Capua M, Dalla Bernardina B. Startle disease: an avoidable cause of sudden infant death. *Lancet*. 1989;1:216.

::驚愕病（遺伝性） （Hereditary hyperekplexia）

Orpha 番号 : ORPHA3197

疾患定義

遺伝性驚愕病（hereditary hyperekplexia）は、過剰な驚愕反応を特徴とする遺伝性の神経疾患である。

要約

疫学

現在までに約 150 例が文献で報告されている。

臨床像

遺伝性驚愕病（hereditary hyperekplexia）は、出生直後から音および触覚刺激に対する驚愕反応（激しいびくつき [jerking]）、体幹や四肢における筋緊張の亢進、手掌の把握、小刻みな振戦）および全身の筋硬直として現れる。新生児は喉頭痙攣および心肺停止による乳児突然死のリスクがある。筋緊張亢進の発作は、てんかん発作に似ることもあるが、睡眠により筋硬直およびびくつきなどの驚愕反応が減弱または消失することがあり、脳波は正常である。生後数カ月のうちに全身の筋硬直は減弱するが、外部刺激に対するびくつきまたは興奮は持続する。運動発達の獲得はわずかに遅れることが多いが、知的発達は一般に正常である。患児はよちよち歩きになり、しばしば介助や支えを要する。急いでいるとき、雑踏の中、あるいは強制されたときには歩行障害が増悪する。つまずいたり予想外の衝撃を受けたりすると、筋緊張の亢進により制御できない（「手足を出すことができず」）転倒を来し、重篤なけがを負うリスクがある。

病因

遺伝性驚愕病患者の約 30%（および明らかに同様の症状が認められる親をもたない多くの患者）において、*GLRA1* 遺伝子（染色体 5q32 に座位）の変異が同定されている。これらの変異は、常染色体優性または劣性形質として遺伝する。*GLRA1* 遺伝子は、抑制性神経伝達物質であるグリシン受容体の $\alpha 1$ サブユニットをコードしている。このサブユニットの変異はニューロンに発現するクロール（Cl⁻）チャンネルに様々な機能障害を引き起こすことから、遺伝性驚愕症はイオンチャンネル病とみなされている。*GLRB*、*SLC6A5* 遺伝子（それぞれ染色体 4q31.3、11p15.2-p15.1 に座位）の変異も報告されている。

診断方法

診断は臨床徴候、分子遺伝学的検査、および電気生理学的検査に基づく。

::驚愕病（遺伝性） （Hereditary hyperekplexia）

Orpha 番号 : ORPHA3197

疾患定義

遺伝性驚愕病（hereditary hyperekplexia）は、過剰な驚愕反応を特徴とする遺伝性の神経疾患である。

要約

疫学

現在までに約 150 例が文献で報告されている。

臨床像

遺伝性驚愕病（hereditary hyperekplexia）は、出生直後から音および触覚刺激に対する驚愕反応（激しいびくつき [jerking]、体幹や四肢における筋緊張の亢進、手掌の把握、小刻みな振戦）および全身の筋硬直として現れる。新生児は喉頭痙攣および心肺停止による乳児突然死のリスクがある。筋緊張亢進の発作は、てんかん発作に似ることもあるが、睡眠により筋硬直およびびくつきなどの驚愕反応が減弱または消失することがあり、脳波は正常である。生後数カ月のうちに全身の筋硬直は減弱するが、外部刺激に対するびくつきまたは興奮は持続する。運動発達の獲得はわずかに遅れることが多いが、知的発達は一般に正常である。患児はよちよち歩きになり、しばしば介助や支えを要する。急いでいるとき、雑踏の中、あるいは強制されたときには歩行障害が増悪する。つまずいたり予想外の衝撃を受けたりすると、筋緊張の亢進により制御できない（「手足を出すことができず」）転倒を来し、重篤なけがを負うリスクがある。

病因

遺伝性驚愕病患者の約 30%（および明らかに同様の症状が認められる親をもたない多くの患者）において、*GLRA1* 遺伝子（染色体 5q32 に座位）の変異が同定されている。これらの変異は、常染色体優性または劣性形質として遺伝する。*GLRA1* 遺伝子は、抑制性神経伝達物質であるグリシン受容体の $\alpha 1$ サブユニットをコードしている。このサブユニットの変異はニューロンに発現するクロール（Cl⁻）チャンネルに様々な機能障害を引き起こすことから、遺伝性驚愕症はイオンチャンネル病とみなされている。*GLRB*、*SLC6A5* 遺伝子（それぞれ染色体 4q31.3、11p15.2-p15.1 に座位）の変異も報告されている。

診断方法

診断は臨床徴候、分子遺伝学的検査、および電気生理学的検査に基づく。



:: 驚愕てんかん (Startle epilepsy)

Orpha 番号 : ORPHA166427

疾患定義

驚愕てんかん (startle epilepsy) は、頻回かつ自発的なてんかん発作を特徴とする、まれな神経疾患であり (しばしば対称性または非対称性の強直発作の特徴を呈する)、予期しない突然の体性感覚 (最も多いのは聴覚) 刺激に対する正常な驚愕反応によって惹起される。転倒がよくみられ、外傷の原因となる。本疾患のほとんどの症例では、痙性片麻痺、痙性対麻痺、または痙性四肢麻痺と知的障害を合併する。

日本語翻訳版の監訳 :

- 竹谷 健

(難治性疾患政策研究班「驚愕病の疫学、臨床的特徴、診断および治療指針に関する研究」)

最終更新日 : 2017 年 8 月

翻訳日 : 2019 年 3 月